|  |  |
| --- | --- |
| HỘI ĐỒNG THUỐC VÀ ĐIỀU TRỊ **TỔ THÔNG TIN THUỐC** | **CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM** **Độc lập - Tự do - Hạnh phúc** |
|  |  |

 **THÔNG TIN THUỐC THÁNG 10/2023**

**I.** **ANSM: Nhắc lại hạn chế sử dụng carbamazepin ở phụ nữ có thai**

Do vẫn còn số lượng đáng kể các trường hợp sản phụ tiếp tục sử dụng thuốc carbamazepin, Cơ quan Quản lý Dược phẩm Pháp (ANSM) dự kiến điều chỉnh điều kiện kê đơn và cấp phát thuốc cho các nhóm bệnh nhân: trẻ em gái, thanh thiếu niên, phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai, thông qua giấy xác nhận thông tin hàng năm**.**

  Carbamazepin là một thuốc gây dị tật bẩm sinh. Nếu sử dụng trong thai kỳ, nguy cơ sinh con cócác khuyết tật nghiêm trọng tăng gấp ba lần so với trẻ sơ sinh không phơi nhiễm với thuốc chống động kinh. Các dị tật có thể bao gồm dị tật ống dẫn thần kinh (nứt đốt sống), các dị tật khuôn mặt như sứt môi và hở hàm ếch, dị tật hộp sọ, các bất thường về tim, dị tật sinh dục nam (lỗ tiểu lệch thấp) và các bất thường ở ngón tay.

  Dù ANSM đã có khuyến cáo không sử dụng thuốc này trong thai kỳ do các nguy cơ dị tật bẩm sinh kể trên, dữ liệu từ hệ thống sức khỏe quốc gia Pháp cho thấy việc sử dụng carbamazepin ở phụ nữ mang thai hiện vẫn tiếp diễn, với 274 trường hợp được ghi nhận trong năm 2022. Để đảm bảo thông tin đầy đủ cho bệnh nhân về các nguy cơ của carbamazepin, ANSM đề xuất xây dựng một giấy xác nhận thông tin có chữ ký hàng năm của người kê đơn và bệnh nhân và thuốc chỉ được cấp phát khi giấy xác nhận được trình cho dược sĩ. Do đó, ANSM hiện đang cần trao đổi thêm với các hãng dược phẩm có liên quan.

  Ngoài ra, một phân tích mới về dữ liệu từ các nghiên cứu gợi ý có sự gia tăng các vấn đề về phát triển não bộ nhưng chưa được xác định rõ ràng trên trẻ em có phơi nhiễm với carbamazepin trong thai kỳ. Vì vậy, ANSM đang đề xuất Cơ quan Quản lý Dược phẩm Châu Âu đánh giá về những dữ liệu mới này. Trong bối cảnh đó, ANSM nhắc nhở các nhân viên  y tế và bệnh nhân về tầm quan trọng của việc cân nhắc  đến nguy cơ của carbamazepin khi sử dụng thuốc cho phụ nữ trong độ tuổi sinh sản và phụ nữ có thai.

  **Khuyến cáo dành cho nhân viên y tế**

  + Không khuyến cáo sử dụng carbamazepin cho phụ nữ đang trong độ tuổi sinh sản, trừ khi lợi ích vượt trội hơn so với nguy cơ và sau khi cân nhắc cẩn thận các phương án điều trị thay thế.

 + Tiến hành xét nghiệm thử thai trước khi khởi đầu điều trị bằng carbamazepin.

+ Bệnh nhân được điều trị bằng carbamazepin cần sử dụng biệnpháp tránh thai có hiệu quả trong suốt thời gian điều trị và ít nhất hai tuần sau khi ngừng điều trị. Cần lưu ý carbamazepin có thể làm giảm hiệu quả của các biện pháp tránh thai có bản chất hormon.

+ Việc sử dụng carbamazepin trong điều trị đau thần kinh không còn được khuyến cáo trong các hướng dẫn ở châu Âu và ở Pháp.

+ Bác sĩ cần định kỳ cung cấp thông tin cho bệnh nhân về các nguy cơ dị tật bẩm sinh và rối loạn  phát triển não bộ liên quan đến việc sử dụng carbamazepin trong thai kỳ, bất kể độ tuổi và chỉ định.

 Nguồn: [https://ansm.sante.fr/actualites/encore-trop-de-grossesses-sous-carbamazepine-nous-souhaitons-renforcer-linformation-pour-limiter-lexpositio](https://ansm.sante.fr/actualites/encore-trop-de-grossesses-sous-carbamazepine-nous-souhaitons-renforcer-linformation-pour-limiter-lexposition)

II. **ESC: Cập nhật một số điểm chính trong Hướng dẫn điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn năm 2023**

**Một số điểm chính trong Hướng dẫn điều trị bệnh viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (IE) của Hội Tim Mạch Châu Âu (ESC) 2023 bao gồm:**

**1. Dự phòng IE**

+ Bệnh nhân có nguy cơ cao mắc viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn (IE) bao gồm: bệnh nhân có tiền sử viêm nội tâm mạc, bệnh nhân phẫu thuật cấy ghép van tim, thay van tim qua ống thông hoặc có phẫu thuật sửa chữa van tim trước đó; bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh có tím không điều trị hoặc bệnh nhân mắc bệnh tim bẩm sinh và đã được thay van tim nhân tạo; bệnh nhân sử dụng thiết bị hỗ trợ thất.

+ Nên đảm bảo các biện pháp vệ sinh chung bao gồm cả vệ sinh răng miệng cho bệnh nhân có nguy cơ trung bình/ cao mắc IE.

+ Khuyến cáo sử dụng kháng sinh dự phòng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc IE có chỉ định phẫu thuật/ thủ thuật khoang miệng - nha khoa.

+ Cân nhắc sử dụng kháng sinh dự phòng ở những bệnh nhân đã phẫu thuật sửa van hai lá hoặc van ba lá qua ống thông, bệnh nhân ghép tim hoặc bệnh nhân có nguy cơ cao được chỉ định phẫu thuật xâm lấn đường hô hấp, đường tiêu hóa, đường sinh dục, da hoặc hệ cơ xương.

+ Kháng sinh dự phòng trước khi thực hiện phẫu thuật/ thủ thuật nha khoa không đảm bảo hiệu quả dự phòng nhiễm khuẩn liên quan đến thiết bị điện tử cấy ghép tại tim.

**2. Nguyên tắc sử dụng kháng sinh**

+ Thời gian điều trị bằng kháng sinh đối với bệnh nhân viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van nhân tạo (PVE) (≥ 6 tuần) thường dài hơn bệnh nhân viêm nội tâm mạc trên van nguyên gốc (NVE) (2-6 tuần).

+ Ở giai đoạn ban đầu, điều trị nội trú bằng kháng sinh đường tĩnh mạch trong 2 tuần; trong thời gian này, có thể thực hiện phẫu thuật nếu có chỉ định, cần loại bỏ các dị vật bị nhiễm trùng và dẫn lưu áp xe tại tim và ngoài tim. Ở giai đoạn thứ hai, sử dụng kháng sinh ngoại trú bằng đường uống hoặc đường tiêm truyền trong tối đa 6 tuần tùy vào cân nhắc của bác sĩ trên từng bệnh nhân.

+ Như vậy, chỉ bắt đầu sử dụng kháng sinh đường uống sau khi tiến hành siêu âm tim qua thực quản không thấy sự tiến triển cục bộ và các biến chứng của IE (bao gồm rối loạn chức năng van tim nghiêm trọng).

**Một số khuyến cáo cụ thể về việc sử dụng kháng sinh bao gồm:**

- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh aminoglycosid để điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn trên van nguyên gốc do Staphylococcus.

- Chỉ sử dụng rifampin cho bệnh nhân viêm nội tâm mạc có sử dụng vật liệu ngoại lai (bao gồm cả PVE)

- Nếu được chỉ định, daptomycin nên được sử dụng liều cao (10mg/kg/ngày).

**3. Chỉ định phẫu thuật**

+ Chỉ định phẫu thuật để điều trị cấp tính trong trường hợp suy tim (HF), nhiễm trùng không kiểm soát và dự phòng thuyên tắc do nhiễm trùng huyết.

+ Phẫu thuật cấp cứu (trong vòng 24 giờ) được khuyến cáo trong trường hợp NVE hoặc PVE van động mạch chủ hoặc van hai lá có hở, tắc nghẽn hoặc rò nghiêm trọng dẫn đến phù phổi kháng trị hoặc sốc tim.

+ Phẫu thuật khẩn cấp (sau 3-5 ngày) được khuyến cáo:

- Ở NVE hoặc PVE van động mạch chủ hoặc van hai lá dẫn đến suy tim.

- Nhiễm trùng tại chỗ không kiểm soát (áp xe, phình động mạch giả, lỗ rò, sùi lan rộng, thiết bị nhân tạo, block nhĩ thất mới).

- Có mảng sùi kích thước ≥10mm kéo dài sau một hoặc nhiều đợt tắc mạch và có các chỉ định phẫu thuật khác.

+ Phẫu thuật khẩn cấp hoặc không khẩn cấp (tùy thuộc vào huyết động học của bệnh nhân) được khuyến cáo đối với IE có căn nguyên do nấm hoặc vi khuẩn đa kháng thuốc.

+ Phẫu thuật cắt bỏ hoàn toàn và thay van được khuyến cáo đối với PVE sớm (trong vòng 6 tháng sau phẫu thuật van).

+ Khuyến cáo tháo ngay toàn bộ thiết bị cấy ghép tại tim  ở những bệnh nhân được xác định mắc IE liên quan đến thiết bị này khi đang điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm.

+ Phẫu thuật điều trị viêm nội tâm mạc nhiễm khuẩn bên phải được khuyến cáo ở những bệnh nhân đang điều trị bằng kháng sinh bị hở van ba lá cấp tính nghiêm trọng, dẫn đến rối loạn chức năng thất phải, thuyên tắc phổi tái phát có hỗ trợ thông khí, có mảng sùi lớn (>20mm) ở van ba lá hoặc có liên quan đến cấu trúc tim bên trái. Cân nhắc sửa chữa van ba lá thay cho thay thế van tim nếu khả thi.

**4. Các biến chứng khác của IE**

+ Các biến chứng khác của IE bao gồm các bệnh lý thần kinh, phình mạch do nhiễm khuẩn, biến chứng lách (nhồi máu, áp xe), viêm cơ tim và viêm ngoại tâm mạc, rối loạn dẫn truyền, rối loạn cơ xương khớp và suy thận cấp.

+ Cân nhắc cấy ghép máy tạo nhịp thượng tâm mạc ngay lập tức ở những bệnh nhân viêm nội tâm mạch nhiễm khuẩn trên van tim cần phẫu thuật, có block nhĩ thất hoàn toàn và kèm theo 1 yếu tố tiên lượng block nhĩ thất hoàn toàn kéo dài (bất thường dẫn lưu trước phẫu thuật, nhiễm tụ cầu vàng, áp xe gốc động mạch chủ, các bất thường liên quan đến van ba lá hoặc tiền sử phẫu thuật van tim).

**5. Theo dõi sau khi xuất viện**

+ Khác với tái nhiễm (IE có căn nguyên do vi khuẩn khác sau hơn 6 tháng), bệnh nhân tái phát IE (có căn nguyên vi khuẩn tương tự) cần phải xác định ổ nhiễm trùng dai dẳng và đánh giá khả năng can thiệp bằng phẫu thuật.

+ Khuyến cáo cấy máu sau khi ngừng kháng sinh

+ Sau khi kết thúc điều trị IE, bệnh nhân cần được giám sát chặt chẽ để hạn chế các biến chứng lâu dài.

+ Thông tin cho bệnh nhân về nguy cơ tái phát IE và các biện pháp phòng ngừa, đặc biệt lưu ý vấn đề sức khỏe răng miệng.

+ Khuyến cáo điều trị cai nghiện ở bệnh nhân mắc IE có tiêm chích ma túy.

Khuyến cáo đầy đủ của Hội Tim mạch Châu Âu xin tham khảo [tại đây](https://academic.oup.com/eurheartj/article/44/39/3948/7243107?login=false).

III. **MHRA: Nguy cơ xuất hiện ý định hoặc hành động tự sát khi dùng kháng sinh fluoroquinolon**

Các nhân viên y tế khi kê đơn thuốc kháng sinh fluoroquinolon (ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin, ofloxacin) cần lưu ý đến nguy cơ phản ứng trên tâm thần, bao gồm trầm cảm và loạn thần, có thể dẫn đến ý nghĩ hoặc cố ý tự tử. Nhân viên y tế cũng cần khuyến cáo bệnh nhân nên cảnh giác trước những nguy cơ này.

**Khuyến cáo cho nhân viên y tế:**

 - Khuyến cáo bệnh nhân đọc kỹ tờ hướng dẫn sử dụng về các phản ứng có thể xảy ra trên tâm thần và hỏi ý kiến của nhân viên y tế khi gặp bất kỳ triệu chứng nào.

 - Khi kê đơn kháng sinh fluoroquinolon, cần cảnh báo bệnh nhân về bất kỳ sự thay đổi tâm trạng nào: thay đổi tâm trạng, suy nghĩ phiền muộn, ý định tự sát hoặc tự gây thương tích tại bất kỳ thời điểm nào trong quá trình điều trị.

 - Lưu ý rằng kháng sinh fluoroquinolon có thể làm trầm trọng thêm các triệu chứng tâm thần hiệncó trên người bệnh.

- Khuyên bệnh nhân nên đến các cơ sở khám, chữa bệnh nếu xuất hiện những suy nghĩ hoặc hành vi như trên và can thiệp nếu cần thiết.

 - Ngừng thuốc khi có những dấu hiệu đầu tiên của các phản ứng bất lợi nghiêm trọng, ví dụ xuất hiện hoặc tăng nặng các rối loạn tâm thần hay trầm cảm.

 - Báo cáo các phản ứng có hại nghi ngờ liên quan đến thuốc.

 **Khuyến cáo cho bệnh nhân và người chăm sóc:**

 - Kháng sinh fluoroquinolon là một nhóm thuốc kháng sinh bao gồm ciprofloxacin, delafloxacin, levofloxacin, moxifloxacin và ofloxacin, có thể dưới nhiều tên thương mại khác nhau. Bệnh nhân nên kiểm tra chi tiết về tất cả các thuốc kháng sinh được kê đơn.

 - Nếu được kê đơn một trong những thuốc kháng sinh kể trên, hãy cho bác sĩ biết nếu bạn bị trầm cảm hoặc các rối loạn tâm thần - điều này rất quan trọng vì các triệu chứng tâm thần của bạn có thể tăng nặng trong quá trình điều trị.

 - Các phản ứng tâm thần bao gồm nhầm lẫn, mất phương hướng, lo lắng, trầm cảm, có ý nghĩ hoặc cố ý tự tử.

- Nói cho bạn bè và gia đình về những thuốc bạn đang dùng và các tác dụng phụ về tâm thần hiếm gặp có liên quan. Bạn có thể không nhận ra những thay đổi trong cảm xúc và hành vi của mình, nhưng những người xung quanh có thể nhận thấy và giúp bạn nhanh chóng xác định các triệu chứng mà bạn cần thông báo cho bác sĩ.

 - Lập tức ngừng thuốc và thông báo cho nhân viên y tế khi bạn có các ý nghĩ hoặc cố gắng tự tử.

 **Báo cáo về ý định và hành vi tự tử:**

  MHRA đã ghi nhận báo cáo về một trường hợp bệnh nhân tự tử, sau khi được điều trị bằng ciprofloxacin. Bệnh nhân không có tiền sử trầm cảm hay các vấn đề về sức khỏe tâm thần. Báo cáo đã chỉ ra mối quan ngại về nguy cơ tiềm ẩn hành vi tự tử ở bệnh nhân sử dụng ciprofloxacin, khả năng tăng nguy cơ ở bệnh nhân trầm cảm. Vấn đề này cần được nhấn mạnh với các nhân viên y tế.

  Thông tin sản phẩm của kháng sinh fluoroquinolon hiện đã có cảnh báo về khả năng các phản ứng có hại trên tâm thần có thể xảy ra với ciprofloxacin và các kháng sinh fluoroquinolon khác. Phản ứng có thể xảy ra ngay sau khi sử dụng liều ciprofloxacin đầu tiên. Bệnh nhân trầm cảm hoặc loạn thần có thể tăngnặng tình trạng khi sử dụng ciprofloxacin. Trong một số ít trường hợp, trầm cảm hoặc rối loạn tâm thần có thể tiến triển thành ý nghĩ hoặc hành động tự tử. Khi đó, phải ngừng sử dụng ciprofloxacin ngay lập tức.

  Dữ liệu hiện có không đủ để xác định tần suất cũng như khoảng thời gian khởi phát các phản ứng này. Bệnh nhân cần được khuyến cáo nên báo với bác sĩ nếu có bất kỳ triệu chứng tâm thần nào, ngay cả khi đã ngừng dùng thuốc một thời gian.

 Nguồn: [Fluoroquinolone antibiotics: suicidal thoughts and behaviour - GOV.UK (www.gov.uk](https://www.gov.uk/drug-safety-update/fluoroquinolone-antibiotics-suicidal-thoughts-and-behaviour)

IV. **USPharmacist: Ảnh hưởng dài hạn của ranitidin đối với tiến triển ung thư**

Năm 2020, FDA đã yêu cầu các nhà sản xuất thu hồi các chế phẩm chứa ranitidin ra khỏi thị trường do lo ngại nguy cơ tiến triển ung thư của tạp chất N-nitrosodimethylamin (NDMA). Ranitidin là thuốc đối kháng thụ thể histamin 2 được sử dụng để điều trị trào ngược dạ dày - thực quản và loét dạ dày - tá tràng.

 Một số thuốc chứa ranitidin có chứa tạp chất NDMA - một chất gây ung thư và có thể tích lũy nồng độ theo thời gian khi bảo quản ở nhiệt độ vượt quá nhiệt độ phòng.

 Trái ngược với quan ngại rằng người bệnh phơi nhiễm với nồng độ chất ung thư cao quá ngưỡng giới hạn, một nghiên cứu lớn cho thấy việc sử dụng ranitidin không làm tăng nguy cơ mắc ung thư so với các thuốc kháng H2 khác.

 Nghiên cứu thuần tập bao gồm gần 1,2 triệu người từ 11 cơ sở dữ liệu lớn trên khắp Châu Âu, Bắc Mỹ và Châu Á. Kết quả cho thấy, sử dụng ranitidin không dẫn đến tăng nguy cơ ung thư thực quản, ung thư dạ dày, ung thư đại trực tràng hoặc 13 loại ung thư khác.

Dữ liệu phân tích được trích xuất từ tháng 4/2021 đến tháng 9/2021, trên các cơ sở dữ liệu từ Hoa Kỳ, Vương quốc Anh, Đức, Tây Ban Nha, Pháp, Hàn Quốc và Đài Loan. Đối tượng nghiên cứu là người trên 20 tuổi, không có tiền sử ung thư và đã sử dụng H2RA trong hơn 30 ngày trong khoảng thời gian từ tháng 1/1986 đến tháng 12/2020, với khoảng thời gian không sử dụng thuốc  là 1 năm.

 Can thiệp chính là sử dụng ranitidin so với các thuốc kháng H2 khác bao gồm famotidin, lafutidin, nizatidin và roxatidin. Chỉ tiêu lâm sàng chính là tỷ lệ mắc bất kỳ bệnh ung thư nào, ngoại trừ ung thư da không u sắc tố. Tiêu chí phụ bao gồm tỷ lệ mắc tất cả các loại ung thư ngoại trừ ung thư tuyến giáp, tỷ lệ mắc từng loại ung thư (16 loại) và tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân.

 Trong số những người tham gia nghiên cứu, có 909.168 ca sử dụng ranitidin lần đầu và 274.831 ca lần đầu sử dụng các thuốc kháng H2  khác. Các nhóm đối tượng đều có độ tuổi trung bình vào cuối 50 và phụ nữ chiếm hơn 50%.

 Kết quả cho thấy tỷ lệ mới mắc ung thư chưa hiệu chỉnh là 14,30/1000 người/năm ở nhóm sử dụng ranitidin và 15,03/1000 người/năm ở nhóm sử dụng các thuốc kháng H2 khác. Sau khi ghép cặp điểm xu hướng, các nhà nghiên cứu khẳng định nguy cơ mắc ung thư do ranitidin tương đương với các H2RA khác (tỷ lệ mắc là 15,92/1000 người/năm so với 15,65/1000 người/năm; tỷ suất nguy cơ hiệu chuẩn của phân tích gộp: 1,04; 95% CI: 0,97-1,12). Không phát hiện mối liên quan giữa sử dụng ranitidin với bất kỳ tiêu chí phụ nào sau khi hiệu chỉnh.

 Trên cơ sở đó, các tác giả đã kết luận, do sự phổ biến của ranitidin trên thế giới, việc phơi nhiễm với NDMA và nguy cơ tiến triển ung thư là những mối quan tâm dịch tễ học quan trọng. Có thể khuyến cáo sàng lọc ung thư ở những người đã sử dụng ranitidin dài hạn. Tuy nhiên, nguy cơ mắc ung thư ở những người sử dụng ranitidin có lẫn tạp chất NDMA chưa được đánh giá đầy đủ. Kết luận của một số nghiên cứu có thể thiếu tính thuyết phục và khái quát do tính đa dạng dữ liệu còn hạn chế. Vì vậy, nghiên cứu thuần tập đa trung tâm, đa quốc gia với quy mô lớn này đã được tiến hành để xác định mối liên hệ giữa sử dụng ranitidin và sự tăng nguy cơ mắc ung thư.

Nguồn: [Long-Term Effects of Ranitidine on Cancer Development (uspharmacist.com)](https://www.uspharmacist.com/article/longterm-effects-of-ranitidine-on-cancer-development)

**TỔ THÔNG TIN THUỐC**